

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET**

Sandra Butković

**SUVREMENI FARMACEUTSKI OBLICI ZA TOPIKALNO LIJEČENJE  
OBOLJENJA NOKTA**

Specijalistički rad

Zagreb, 2018.

## **PSS studij: Razvoj lijekova**

Mentor rada: Izv. prof. dr. sc. Ivan Pepić

Specijalistički rad obranjen je dana 18. prosinca 2018. u maloj predavaonici Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu u Domagojevoj 2, pred povjerenstvom u sastavu:

1. Izv. prof. dr. sc. Mario Jug
2. Izv. prof. dr. sc. Ivan Pepić
3. Dr. sc. Maja Lusina Kregar, znanstv. sur.

Rad ima 34 listova.

## **PREDGOVOR**

*Specijalistički rad je izrađen pod vodstvom izv. prof. dr. sc. Ivana Pepića na Zavodu za farmaceutsku tehnologiju, Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.*

*Tema specijalističkog rada je aktualna, važna i korisna s obzirom da se bavi problematikom suvremenih farmaceutskih oblika lijekova i medicinskih/kozmetičkih proizvoda namijenjenih topikalnom liječenju oboljenja nokta. Specijalističkim radom detaljno su opisane farmaceutsko-tehnološke i biofarmaceutske značajke suvremenih farmaceutskih oblika za topikalnu primjenu na nokat.*

*Zahvaljujem izv. prof. dr. sc. Ivanu Pepiću na podršci i mentorstvu tijekom izrade i pisanja specijalističkog rada.*

# **SAŽETAK**

## **Cilj istraživanja**

Cilj specijalističkog rada je opisati biofarmaceutske posebnosti barijere nokta te pregledno prikazati suvremene farmaceutske oblike lijekova za topikalno liječenje oboljenja nokta koji su dostupni za kliničku primjenu ili su u kliničkim ispitivanjima. Rezultati istraživanja specijalističkog rada pridonijeti će razumjevanju farmaceutske-tehnoloških i biofarmaceutskih posebnosti u razvoju suvremenih farmaceutske oblike lijekova za topikalno liječenje oboljenja nokta.

## **Materijal i metode**

Literatura je pretraživana prema temi istraživanja, predmetu istraživanja, autorima i časopisu. Pretraživanje je provedeno od općih prema specijaliziranim člancima pri čemu su odabrani članci relevantni za problematiku ovoga specijalističkog rada. Relevantni članci su proučavani na analitički i kritički način s obzirom na definiranje znanstvenog i/ili stručnog problema, istraživanje postojećih znanja o definiranom problemu (literaturni navodi), oblikovanje radne hipoteze, odabir metoda za ispitivanje hipoteze, prikaz i analizu rezultata te izvedene zaključke. Pri proučavanju relevantnih članaka izdvojeni su najvažniji rezultati, rasprave i zaključci koji su prikazani ovim specijalističkim radom. Pretraživanjem ScienceDirect i PubMed baza podataka znanstvene literature dat je pregled najnovijih saznanja o suvremenim farmaceutskim oblicima za topikalno liječenje oboljenja nokta.

## **Rezultati**

Na transport lijeka u ploču nokta utječu fizikalna i kemijska svojstva molekule lijeka (npr. veličina, oblik, naboj, hidrofbnost), zatim karakteristike formulacije lijeka (npr. vrsta podloge, pH, koncentracija lijeka), prisutnost određenog poboljšivača penetracije i na kraju stanje nokta (npr. debljina, vlažnost) te interakcije između molekule koja prolazi i keratinske mreže nokta.

Nakon lokalne primjene lijeka na ploču nokta, lijek mora ući i raspodijeliti se u dublje slojeve nokta (u bazu nokta). Jedan od mogućih načina primjene lijeka je oblik lakova za nokte koji su dostupni na tržištu i često korišteni iz brojnih razloga. Njihovo zadržavanje na ploči nokta je dosta dugo jer se ne ispiru, odnosno lijek se ne gubi.

Takav oblik lijeka pacijenti rado prihvataju jer su jednostavni za primjenu, sprječavaju gubitak vlage iz nokta te osiguravaju produljenu difuziju lijeka uslijed koncentracijskog gradijenta. To je moguće upotrebom kemijskih sredstava kao što su tioli, sulfiti, hidrogen peroksid, urea, voda i enzimi. Također je moguće dizajnirati formulacije koje omogućuju visoku iskoristivost lijeka unutar podloge, kao što su liposomi, etosomi, čvrste lipidne nanočestice, topljivi derivati beta-ciklodekstrina. Kako bi se osiguralo bolje zadržavanje nosača lijeka (koloidni nanonosai) na noktima i ojačala suradljivost pacijenta potrebno je dodatno unaprijediti odgovarajuće sustave isporuke lijeka.

## **Zaključak**

Topikalna terapija liječenja bolesti nokta je poželjna jer se izbjegavaju nuspojave sistemske terapije, ali isto tako se može povećati adherencija pacijenta te smanjiti troškovi liječenja.

Formulacija mora biti jednostavna za upotrebu, ostati u kontaktu s noktom duži period kako bi se smanjila učestalost primjene lijeka i povećala suradljivost pacijenta.

# **SUMMARY**

## **Objectives**

The aim of this work is to describe the biopharmaceutical particularities of the nail barrier and to present the innovative delivery systems for topical treatment of nail disorders that are approved for clinical use or are in clinical trials. The results of the research will contribute to the understanding of pharmaceutical-technological and biopharmaceutical particularities in the development of innovative nail drug delivery systems for topical administration.

## **Materials and methods**

As a material for the development of specialist work, available studies were used according to case studies, relevant authors and journals. General and specialized articles, relevant to the issues of this work are searched, examined on analytical and critical manner with regard to the definition of the scientific and / or technical problems. Research of existing knowledge about defined problem as well as the design of a work hypothesis and the selection of methods for its examination were also carried out. Based on the study articles, self-reflection of the issues studied will be carried out, which will also be an integral part of the discussion.

## **Results**

The delivery of the drug to the nail plate affects the physical and chemical properties of the drug molecule (eg. size, shape, charge, hydrophobicity), characteristics of drug formulation (eg. substrate type, pH, drug concentration), presence of certain penetration enhancer and

nail condition (eg. thickening, moisture) and interaction between the passing molecule and keratin.

After topical drug administration on the nail plate, the drug must enter and distribute into the deeper layers of the nail (at the base of the nail). One of the possible ways of using the drug is the form of nail polish that is available on the market and is often used for many reasons. Their retention on the nail plate is long enough because they do not wash or the drug is not lost.

Such a dosage form is readily accepted by patients because they are easy to apply, they prevent loss of nail moisture and provide extended drug diffusion due to the concentration gradient. This is possible using chemical agents such as thiols, sulphites, hydrogen peroxide, urea, water and enzymes. It is also possible to design formulations that allow high drug use within the vesicles, such as liposomes, ethosomes, solid lipid nanoparticles, soluble beta-cyclodextrin derivatives. In order to ensure better retention of the drug carrier (colloidal nanoparticles) on the nails and strengthen the patient's adherence, it is necessary to further improve the appropriate delivery delivery systems.

## **Conclusion**

Ungual drug delivery is desirable because side effects of systemic therapy are avoided, but can also increase patient adherence and reduce the cost of the treatment. The formulation must be simple to use, stay in contact with the nail for a longer period to reduce the frequency of drug administration and increase the patient's adherence.

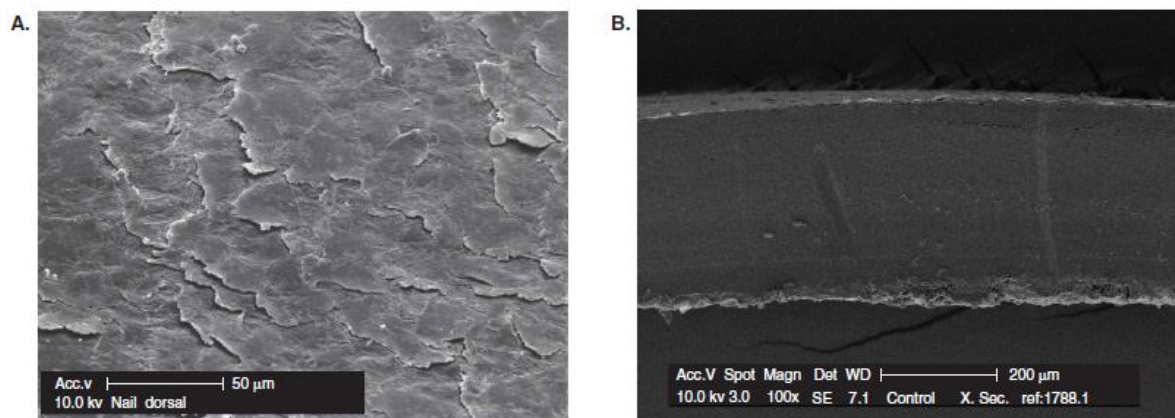
## **SADRŽAJ**

<b>1.</b>	<b>Uvod i pregled područja istraživanja</b>	<b>1</b>
<b>2.</b>	<b>Cilj istraživanja</b>	<b>7</b>
<b>3.</b>	<b>Materijali i metode - sustavni pregled saznanja o temi</b>	<b>8</b>
3.1.	Biofarmaceutske posebnosti barijere nokta	8
3.2.	Kemijski pojačivači prijenosa djelatne tvari u nokat	10
3.3.	Mikroemulzijski nosači s uklopljenom djelatnom tvari	13
3.4.	Lipidne vezikule s uklopljenom djelatnom tvari	15
3.5.	Nanokapsule s uklopljenom djelatnom tvari	16
3.6.	Nanostrukturirani lipidni nosači s uklopljenom djelatnom tvari	17
3.7.	Ciklodekstrini s uklopljenom djelatnom tvari	18
3.8.	Ljekoviti naljepci za nokat	19
<b>4.</b>	<b>Rasprava</b>	<b>20</b>
<b>5.</b>	<b>Zaključak</b>	<b>22</b>
<b>6.</b>	<b>Literatura</b>	<b>23</b>
<b>7.</b>	<b>Životopis</b>	<b>26</b>



## 1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

Nokti su najveći privjesci kože koji pružaju zaštitu taktilnoj regiji prstiju, a građeni su od ploče i ležišta nokta. Ploča nokta je građena od epidermalnih stanica koje odgovaraju orožnjelom epidermalnom sloju kože (Slika 1). Ležište nokta je građeno od modificiranog vezivnog i epidermalnog dijela kože. Ploča nokta je približno sto puta deblja od gornjeg dijela epidermisa (rožnati sloj). Zbog svoje debljine ploča nokta predstavlja glavnu barijeru za prijenos djelatne tvari u noktati ili kroz nokat do ležišta nokta.



**Slika 1.** Dorzalna površina ploče nokta (A); Poprečni presjek ploče nokta (B) (skenirajuća elektronska mikrofografija) (prilagođeno prema Murdan, 2008).

Liječenje gljivičnih infekcija poput onihomikoze te psorijaze nokta uključuju oralnu antimikotsku terapiju. Međutim, takvi lijekovi uzrokuju sistemske nuspojave poput oštećenja jetre i probleme bioraspodjivosti uslijed metabolizma prvog prolaza kroz jetru i interakcija lijekova (Jani, 2017; Joshi i sur., 2015; Gupta i Paquet, 2013).

Do sada poznati klinički dokazi ukazuju na to da uspjeh liječenja gljivičnih infekcija nokta ovisi o učinkovitom prevladavanju barijere ploče nokta. Uslijed onihomikoze i posljedičnih oštećenja, barijera nokta je deblja u odnosu na barijeru zdravog nokta.

Nakon topikalne primjene lijeka na ploču nokta, djelatna tvar bi trebala prodrijeti kroz ploču do ležišta nokta. Na prijenos djelatne tvari utječu fizičko-kemijske značajke molekule molekule djelatne tvari (npr. veličina, oblik, lipofilnost), značajke formulacije (npr. otapalo/podloga, pH, koncentracija djelatne tvari), značajke barijere nokta (hidratacija, stadij bolesti) kao i međudjelovanja djelatne tvari i keratinskih struktura ploče nokta. Prijenos djelatne tvari preko barijere nokta može se povećati oštećenjem ploče nokta fizičkim ili kemijskim postupcima. Također, prijenos djelatne tvari u neoštećenu/zdravu ploču nokta moguće je poboljšati iontoforezom ili uklapanjem djelatne tvari u podlogu koja će osigurati visoki obim raspodjele djelatne tvari iz podloge i prijenos u ploču nokta (Elsayed, 2015; Shivakumar i sur., 2014). Uslijed infekcije nokta stvaraju se pore u ploči nokta koje olakšavaju prolaz hidrofilnih molekula djelatne tvari. Suprotno tome, prijenos hidrofobnih molekula djelatne tvari ostaje nepromijenjen zbog vezanja takvih molekula na keratinske strukture ploče nokta (McAuley i sur., 2016).

Primjenom topikalnih lijekova (Tablica 1) često se ne postižu očekivani ishodi liječenja oboljenja nokta, a s obzirom na relativno ograničenu permeabilnost barijere nokta. Do sada su najveću djelotvornost pokazali lijekovi u obliku laka za nokat koji se temelje na organskim otapalima, a što je formulacijski pristup sa značajnim ograničenjima. Nakon topikalne primjene takvih lijekova na ploču nokta, organska otapala brzo isparavaju ostavljajući ostatak kristalizirane djelatne tvari koja se ne može raspodijeliti i difundirati kroz ploču nokta. Pored toga, takvi farmaceutski oblici sadrže polarna otapala za povećanje topljivosti djelatne tvari (primjerice, propilenglikol, PEG 400) koji vjerojatno dovode do dehidracije nokta i tako dodatno smanjuju obim prijenosa djelatne tvari preko barijere nokta (Smith i sur., 2011).

U današnje vrijeme postupci za povećanje prijenosa djelatnih tvari kroz ploču nokta mogu se razvrstati u mehaničke/fizičke i kemijske postupke. Mehanički postupci mogu biti učinkoviti,

ali često uključuju oštećenje ili djelomično uklanjanje ploče nokta. Uklanjanje dorzalnog sloja ploče nokta prije primjene lijeka povećava neželjeni prijenos djelatne tvari neovisno o njezinoj hidrofilnosti. Međutim, suradljivost pacijenata često je niska kada se takvi invazivni zdravstveni postupci koriste kao dio topikalne antifungalne terapije. Kemijske metode poboljšanja prijenosa djelatne tvari u nokat uključuju upotrebu pojačivača prijenosa i brojne su studije pokazale njihovu *in vitro* učinkovitost (Brown i sur., 2009). Pojačivači prijenosa mogu se razvrstati prema njihovom učinku kako slijedi: metanol > hidrofobini klase II > dimetilsulfoksid > praćeni hidrofobinima klase I i ureom. Etanol pri koncentraciji 20% (V/V) ne utječe na poboljšanje prijenosa djelatne tvari preko barijere nokta (Vejnović i sur., 2010). Nadalje, keratinaze sadržane u topikalnim farmaceutskim oblicima mogu djelovati kao pojačivači prijenosa djelatne tvari u ploču nokta (Mohorcic i sur., 2007). Topljivi derivati  $\beta$ -ciklodekstrina imaju visoku sposobnost otapanja hidrofobnih molekula stvaranjem inkluzijskih kompleksa i interakciju s proteinima i membranskim strukturama. Takvi ciklodekstrini pokazuju značajni učinak kao pojačivači prijenosa djelatne tvari preko različitih barijera. Sposobnost ciklodekstrina da međudjeluju s aromatskim aminokiselinama i stabiliziraju proteinske strukture su mehanizmi odgovorni za modifikacije mikrostrukture nokta (Gomez i sur., 2018).

**Tablica 1.** Primjeri lijekova za topikalnu primjenu na nokat s ciljem liječenja oboljenja nokta koji su odobreni za primjenu ili u kliničkom ispitivanju (prilagođeno prema Joshi i sur., 2015; Naumann i sur., 2014; HALMED baza lijekova).

Naziv proizvoda	Djelatna tvar	Farmaceutski oblik / pomoćne tvari	Namjena proizvoda	Proizvođač
Temovate	klobetasol	krema	psorijaza nokta	GlaxoSmithKline, SAD
Curatoderm	takalcitol	krema	psorijaza nokta	Almirall, Njemačka
Tazorac	tazaroten	gel ili krema	psorijaza nokta	Allergan, SAD
Umecta	urea	bioadhezivna suspenzija	psorijaza nokta	JSJ Pharmaceutical, SAD
Dovonex	kalcipotrien	krema	psorijaza nokta	LeoPharma, Irska
Loceryl	amorolfin	Netopljivi film	mikoza nokta	Galderma International SAS, Francuska
Penlac, Loprox, Mycoster	ciklopiroks	lak za nokte	mikoza nokta	Adventis Pharma, Njemačka
Canesten fungal nail	set: mast (40% urea) i krema (1% bifonazol)	krema	mikoza nokta	Bayer, Australia
Ciclopoli nail lacquer	ciclopiroks	lak za nokte	mikoza nokta	Polichem Sa, Švicarska
Jublia	efinakonazol	otopina	mikoza nokta	Valeant Pharmaceuticals Internacional, Kanada

Kerydin	tavaborol AN 2690	emulzija	mikoza nokta	Anacor Pharmaceuticals INC, SAD
Econail	econazol	lak za nokte	mikoza nokta	Access Pharmaceuticals INC, SAD
Mycova	terbinafin	otopina	mikoza nokta	Apricus Biosciences INC, SAD
Luliconazole	lulikonazol	otopina	mikoza nokta	Topica Pharmaceuticals INC, Japan
TDT 067	terbinafin	sprej	mikoza nokta	Celtic Pharma Holdings, Bermuda
P-3058	terbinafin	lak za nokte	mikoza nokta	Polichem SA, Švicarska
Lamisil	terbinafin	krema	mikoza nokta	GlaxoSmithKline, Velika Britanija
Rojazol	mikonazol	krema	mikoza nokta	Belupo, Hrvatska
Oronazol	ketokonazol	krema	mikoza nokta	Krka, Slovenija

Koloidni nosači djelatnih tvari kao suvremeni sustavi za primjenu lijeka mogu poboljšati prijenos djelatne tvari preko barijere nokta, a na osnovu dobro ispitanih značajki poboljšanja prijenosa djelatnih tvari preko barijere kože. Glavna strategija poboljšanja dostave djelatne tvari u nokat je oblikovanje koloidnih nosača s uklopljenom djelatnom tvari koji će spriječiti kristalizaciju antifungalnih djelatnih tvari i osigurati njihovo produljeno oslobađanje i učinak. (Flores i sur., 2018; Rocha i sur., 2018; Naumann i sur., 2014). Naljepci za nokat imaju potencijalnu ulogu nosača djelatne tvari namijenjene topikalnom liječenju bolesti nokta kao što je onikomikoza. Idealni naljepak za nokat treba biti lako primjenjiv, primjereni period pričvršćen na ploču nokta, primjereno oslobađati djelatnu tvar, lako uklonjiv i estetski

prihvatljiv. Dizajn naljepka ključan je za osiguravanje njegovih izvedbenih značajki (Rizi i sur., 2018).

## 2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Liječenje oboljenja nokta (primjerice, gljivične infekcije, psorijaza) uključuju oralnu primjenu lijekova koja je dugotrajna, često povezana sa sistemskim nuspojavama (primjerice, kožni osipi, oštećenja jetre) i problemima bioraspoloživosti djelatne tvari nakon oralne primjene (primjerice, uslijed metabolizma prvog prolaza kroz jetru i interakcija lijekova). Cilj specijalističkog rada je opisati biofarmaceutske posebnosti barijere zdravih i oboljelih noktiju te pregledno prikazati suvremene farmaceutske oblike lijekova za topikalno liječenje oboljenja nokta koji su dostupni za kliničku primjenu ili su u kliničkim ispitivanjima. Rezultati istraživanja specijalističkog rada pridonijet će razumijevanju farmaceutsko-tehnoloških i biofarmaceutskih posebnosti u razvoju suvremenih farmaceutskih oblika lijekova za topikalno liječenje oboljenja nokta. Poznavanje i uvažavanje biofarmaceutskih posebnosti barijere nokta izuzetno je bitno za razvoj suvremenih farmaceutskih oblika koji će osigurati uspješnu isporuku djelatnih tvari u nokat. Značajke permeabilnosti barijere nokta relativno su dobro poznate, a što omogućuje oblikovanje topikalnih formulacija u svrhu optimiranja dostave djelatne tvari u nokat.

### **3. MATERIJALI I METODE - SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI**

#### **3.1. BIOFARMACEUTSKE POSEBNOSTI BARIJERE NOKTA**

Poznavanje i uvažavanje biofarmaceutskih posebnosti barijere nokta izuzetno je bitno za razvoj suvremenih farmaceutskih oblika koji će osigurati uspješnu isporuku djelatnih tvari u nokat.

Značajke permeabilnosti barijere nokta relativno su dobro poznate, a što omogućuje oblikovanje topikalnih formulacija u svrhu optimiranja dostave djelatne tvari u nokat. Nokat je građen od mreže keratinskih proteina. Keratinske niti ili keratinska mreža je poprečno poravnata s ravninom rasta nokta. Takva organizacija keratina daje tvrdoću ploči nokta. Keratinske niti su međusobno povezane s nekoliko disulfidnih veza, vodikovih veza te postoji elektrostatski naboj koji je odgovoran za dobru barijeru prijenosa tvari u nokat. Što je nokat deblji, to je veći otpor za prodiranje lijeka u nokat. Nokat također grade fosfolipidi koji pridonose prirodnoj zaštiti nokta. Posebnosti takve barijere nokta ograničavaju brzinu prijenosa hidrofobnih molekula. Voda u građi barijere nokta omogućava bolju fleksibilnost prijenosa određenih djelatnih tvari.

Ploča nokta izgleda kao koncentrirani hidrogel, a difuzija molekula kroz ploču nokta uspoređena je s difuzijom neelektrolita preko polimernih gelova (Murdan, 2002). Ploča nokta građena je od opsežne mreže keratinskih niti povezanih disulfidnim vezama na određenim udaljenostima pa takva mreža ima ulogu molekulskog sita. Uslijed takve građe i organizacije barijere nokta olakšan je prijenos malih molekula, dok je većim molekulama prolaz ograničen. Većim molekulama veličina pora keratinske mreže pruža otpor pri prijenosu. Optimalna



veličina čestica djelatne tvari ili nosača s uklopljenom djelatnom tvari je imperativ za permeabilnost preko barijere nokta. Osim toga, brzina prijenosa hidrofobnih djelatnih tvari je niska jer ploča nokta lakše propušta polarne tvari u usporedbi s nepolarnim tvarima (Shanbhag i Jani, 2017).

Budući da se ploča nokta ponaša kao hidrofilna barijera za vodenu otopinu lijeka, takva otopina može dovesti do širenja keratinske mreže nokta i na taj način olakšani prijenos lijeka. Ako je koncentracija lijeka u laku za nokat previsoka, dolazi do stvaranja perzasićenog sustava i maksimalni prolaz kroz barijeru je jednak onom iz vodene otopine. Međutim, osiguravanje optimalnog prijenosa djelatne tvari kroz gustu keratinsku mrežu nokta je još veliki izazov, a može se poboljšati upotrebom prikladnih pojačivača prijenosa ili upotrebom prikladne metode poboljšanja penetracije (Joshi i sur., 2015).

Hidratacija povećava poroznost ploče nokta i olakšava difuziju. Uslijed hidratacije slabe barijerne značajke ploče nokta, a permeabilnost postaje manje osjetljiva na promjenu molekulske težine djelatne tvari (Elsayed, 2015). Organska otapala (etanol, propilenglikol i polietilenglikol 400) u farmaceutskim oblicima za primjenu na nokat mogu povećati barijerne značajke ploče nokta. Općenito su opaženi izraženiji učinci jačanja barijere nokta za propilenglikol i polietilenglikol 400 u odnosu na etanol (Smith i sur., 2011). Ionski karakter djelatnih tvari koje su slabe kiseline ili slabe baze ovisi o pH farmaceutskog oblika. Promjena pH farmaceutskog oblika (npr., ionizacija djelatne tvari utječe na njezine hidrofilne/hidrofobne značajke) može promijeniti topljivost i značajke permeabilnosti djelatne tvari (Shanbhag i Jani, 2017). Tri fenomena pridonose učinku pH na permeabilnost preko barijere nokta. Prvi je elektrostatska interakcija između naboja ionizirane molekule i naboja proteina nokta (keratina). Takav učinak može poboljšati ili smanjiti permeabilnost ploče nokta. Poboljšanje

permeabilnosti se očekuje kada molekula djelatne tvari i proteini nokta nose suprotne naboje.  $pK_a$  djelatne tvari treba biti dovoljno daleko od  $pK_i$  tako da je za poboljšanje permeabilnosti potreban dovoljno širok pH raspon (Elsayed, 2015).

Starenje nokta uzrokuje značajne promjene na noktu, od kojih su neke posljedica starosti, a neke posljedica bolesti nokta koje su češće u starijoj životnoj dobi. Promjene ploče nokta, kao što su boja, oblik (kontura), debljina, krtost, površinske značajke, veličina stanica, kemijski sastav i brzina rasta nokta, su neke od relativno čestih promjena. S obzirom na bolesti nokta, učestalost onihomikoze kao najčešćeg poremećaja nokta, znatno je povećana u starijih ljudi. Slično i lomljivost nokta postaje sve izraženija s godinama (Murdan, 2016).

### **3.2. KEMIJSKI POJAČIVAČI PRIJENOSA DJELATNE TVARI U NOKAT**

Kemijski pojačivači prijenosa djelatne tvari u nokat temelje se na razgradnji kemijskih ili fizičkih veza koje su odgovorne za stabilnost keratinske mreže nokta. Potencijalne mete takvih pojačivača prijenosa su disulfidne, peptidne, vodikove i elektrostatske veze. Disulfidna veza je dobila najviše pozornosti zbog svoje ključne uloge u fizičkoj stabilnosti i barijernim značajkama ploče nokta. Cijepanje disulfidnih veza postiže se redukcijom disulfidnih skupina. Kemijska sredstva se primjenjuju na ploču nokta prije ili istodobno s primjenom lijeka (Murdan, 2016).

Ispitan je niz različitih redukcijskih sredstava, npr. tioli koji sadrže -SH skupinu. Primjeri dobrih pojačivača prijenosa obuhvaćaju *N*-acetilcistein, merkaptotetanol, tioglikolnu kiselinu, *N*-(2-mercaptopropionil)-glicin (MPG). Povećavajući koncentraciju MPG i *N*-acetilcisteina opažena je povećan prijenos i pojačana aktivnost djelatne tvari u noktu. Uklanjanjem disulfidnih keratinskih veza deformirana je ploča nokta i tako povećava permeabilnost djelatne tvari.

Zbog toga je dobro obraditi ploču nokta s pojačivačem prijenosa djelatne tvari prije topikalne primjene lijeka umjesto dodatka pojačivača prijenosa djelatne tvari u formulaciju lijeka. Predobrada barijere nokta s pojačivačem prijenosa riješila bi formulacijske izazove vezane uz inkompatibilnosti djelatne tvari i pojačivača prijenosa te tako omogućila primjenu veće koncentracije djelatne tvari i pojačivača prijenosa. To je i jednostavniji protokol u postupku davanja odobrenja za topikalni lijek za liječenje oboljenja nokta, ali istodobno može smanjiti suradljivost pacijenta (Murdan, 2008).

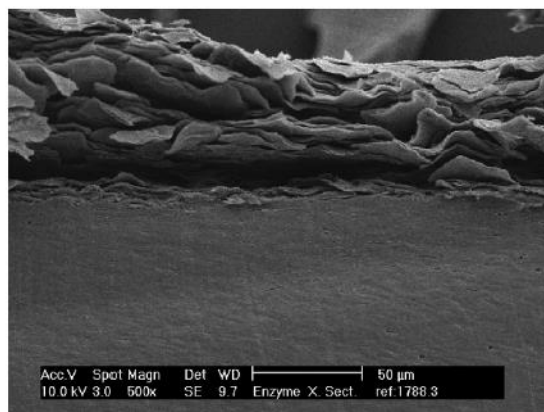
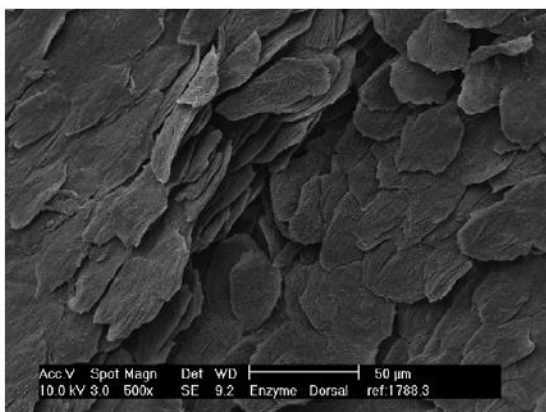
Manje je ispitana mogućnost oksidacije disulfidnih veza kao načina povećanja permeabilnosti djelatne tvari preko barijere nokta. Ispitan je vodikov peroksid, koji se koristio sam ili u kombinaciji s ureom u obliku urea-hidrogen peroksida. Predobradom nokta s vodikovim peroksidom (35%, *m/m*) tijekom 20 sati trostruko je povećana permeabilnost manitola preko barijere nokta nakon 120 sati permeantne primjene. Urea-vodikov peroksid dio je MedNail tehnologije. Predobrada nokta takvom tehnologijom povećava permeabilnost terbinafina (Penlac, Loceryl) 18 puta i istodobno se povećava učinkovitost uništenja gljivica. Smatra se da je mehanizam kojim je MedNail povećao permeabilnost djelatne tvari kroz nokat rezultat redukcije i oksidacije disulfidnih veza ploče nokta. Uz značajnu ulogu u MedNail tehnologiji, urea je također široko istraživana zbog svoje keratolitičke aktivnosti. Urea hidratizira i omekšava ploču nokta, oštećuje površinu ploče, ali je pokazano da nije u mogućnosti samostalno poboljšati prijenos djelatne tvari preko barijere nokta.

Kada se upotrebljeva u kombinaciji sa drugim pojačivačima prijenosa, urea pokazuje sinergistički učinak na prijenos djelatne tvari preko barijere nokta. Npr. koncentracija itrakonazola u ploči nokta u prisutnosti N-acetilcisteina i ureje je 94 puta veća od kontrolne vrijednosti (tj. bez pojačivača prijenosa). Urea je sadržana i u lakovima za nokte, iako je

najčešće uloga uree u topikalnom liječenju keratolitički učinak pri visokim koncentracijama npr. do 40% (*m/m*) (Murdan, 2008).

Hidratacija nokta vodom ili njegova dehidracija određenim otapalima ispitivana je kao mogući način povećanja permeabilnosti barijere nokta. Pretpostavljeno je da bi izbubrena ploča nokta mogla olakšati difuziju molekula. Nađena je korelacija između izbubrene ploče nokta i poboljšanja permeabilnosti za tioglikolnu kiselinu, cistein i vodikov peroksid. Čini se da povećanje hidratacije nokta nije uvijek dobar pokazatelj procjene permeabilnosti određene djelatne tvari (Mudran, 2008; Mohorčić i sur., 2007).

Keratolitički enzimi hidroliziraju keratine nokta čime se smanjuju barijerne značajke ploče nokta i posljedično povećava prijenos djelatne tvari u nokat (slika 2). Enzim papain je endopeptidaza koja sadrži vrlo reaktivnu sulfhidrilnu skupinu i pokazuje dobre značajke povećanja prijenosa djelatne tvari preko barijere nokta. Inkubacija nokta u otopini enzima (15%, *m/V*) tijekom jednog dana te posljedična inkubacija nokta u salicilatnoj kiselini (20%, *m/V*) tijekom 10 dana osigurava zadovoljavajući prijenos antimikotika (mikonazola, ketokonazola i itrakonazola). Istodobno, prijenos takvih djelatnih tvari u nokat nije bilo moguće odrediti u slučaju kada nokat nije bio tretiran otopinom enzima (Mudran, 2008; Mohorčić i sur., 2007).

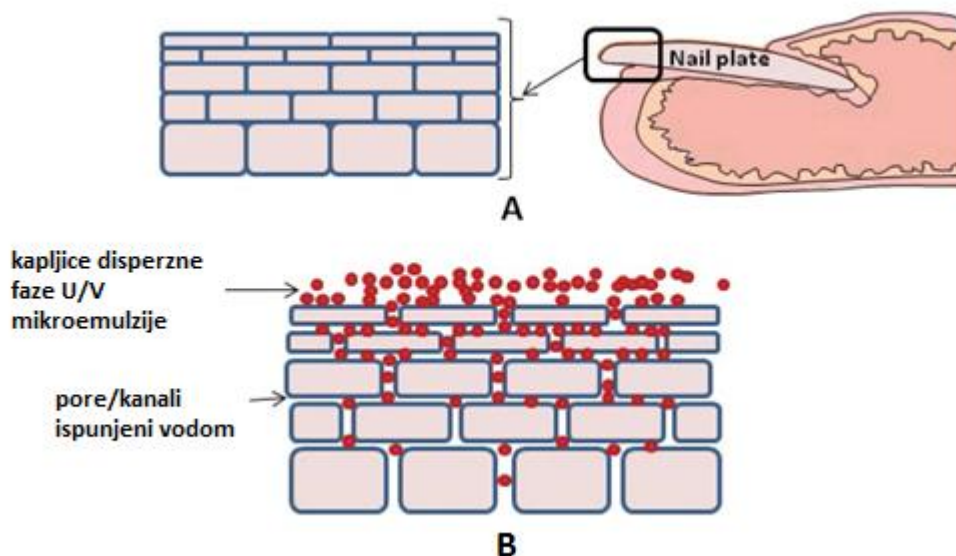


**Slika 2.** Učinak otopine keratinaze na međustanični matriks i razdvajanje korneocita dorzalne površine ploče nokta (prilagođeno prema Mohorcic i sur., 2007).

U studiji Vejnović i suradnika (2010) ispitana je korelacija između različitih pojačivača prijenosa (urea, dimetilsulfoksid, metanol, boratna kiselina i fungalni proteini) i permeabilnosti kofeina. Formulacije koje sadrže metanol ili dimetilsulfoksid pokazuju dobru permeabilnost kofeina. Ispitane pojačivače prijenosa moguće je razvrstati po učinkovitosti pojačavanja prijenosa: metanol > DMSO > urea. Etanol u koncentraciji 20% (V/V) ne utječe na bubrenje uzorka ploče nokta. Iako voda igra ključnu ulogu u prijenosu djelatne tvari kroz ploču nokta, zbog svoje sposobnosti hidratacije nokta i izazivanja konformacijskih promjena keratinskih niti, ispitana koncentracija smjese etanola i vode nije značajno utjecala na koeficijent permeabilnosti u usporedbi s vodom (Vejnović i sur., 2010).

### **3.3. MIKROEMULZIJSKI NOSAČI S UKLOPLJENOM DJELATNOM TVARI**

Mikroemulzije kao suvremeni farmaceutski oblici imaju mogućnosti poboljšanja prijenosa djelatne tvari preko barijere nokta. Takve značajke mikroemulzija pokazane su u brojnim *in vitro* i *in vivo* ispitivanjima. Mikroemulzije su izotropni sustavi niske viskoznosti i ponašaju se kao Newtonove otopine. Mikroemulzije pružaju određene prednosti u području farmacije i kozmetologije; primjerice, dugoročna stabilnost, visoki kapacitet uklapanja djelatne tvari i jednostavnost izrade. Mikroemulzije se sastoje od uljne i vodene faze koje su stabilizirane emulgatorom u određenom omjeru. Nije potrebno unositi energiju za njihovu izradu, odnosno nastaju relativno spontano u dodatak koemulgatora (najčešće kratkolančanog alkohola ili neionske površinski aktivne tvari).



**Slika 3.** Shematski prikaz ploče nokta (A) i mogućeg prijenosa mikroemulzijskih topikalnih oblika u ploču nokta (B) (prilagođeno prema Chouhan i Saini, 2016).

Mikrostrukture koje nastaju u postupku izrade mikroemulzija mogu biti različite - bikontinuirana struktura ili disperzija tipa U/V ili V/U. Tipična veličina kapljica koloidne faze je u rasponu 100-1000 nm. Zajednička značajka takvih mikrostrukture je njihova vrlo dinamična priroda i spontane fluktuacije. U takvom dinamičnom sustavu postoji kontinuirana reorganizacija sustava. Ispitani su brojni emulzijski sustavi s obzirom na njihov učinak na dermalnu permeabilnost. Istodobno, relativno je neispitan učinak mikroemulzijskih sustava na poboljšavanje prijenosa djelatne tvari kroz barijeru nokta (Slika 3). Jedino istraživanje Naumanna i suradnika (2014) pokazuje razvoj mikroemulzija s ciljem povećanja dostave djelatne tvari preko barijere ljudskog nokta u odnosu na druge farmaceutske oblike lijekova (lak, otopina i hidrogel) (Naumann i sur., 2014).

### 3.4. LIPIDNE VEZIKULE S UKLOPNJENOM DJELATNOM TVARI

Postojanje lipidnog puta u barijeri nokta iskorišteno je za poboljšavanje prijenosa lipofilnih djelatnih tvari. Ispitivana formulacija je primjenjena na površinu nokta pri minimalnoj antimikotskoj inhibicijskoj koncentraciji THC-a koji je uklopljen u liposome. Prijenos djelatne tvari u ploču nokta je iznad minimalne antimikotske inhibicijske koncentracije THC-a i tako je liposomska formulacija predložena kao obećavajuća za isporuku antimikotika visoke lipofilnosti. Liposomi su koloidni sustavi građeni od dvosloja fosfolipida i identični su građi prirodnih staničnih membrana te kao takvi imaju određeni potencijal u prijenosu djelatne tvari preko različitih barijera. Općenito je poznato da klasični liposomi nisu zadovoljavajuće učinkoviti u poboljšavanju transdermalnog prijenosa djelatne tvari jer ne prodiru duboku u kožu. Međutim, dodatak etanola u takav sustav fosfolipida i vode poboljšava prienos uklopljene djelatne tvari preko barijere rožnatog sloja kože (Tanriverdi i Ozer, 2013).

Također su ispitivani vezikularni sustavi građeni od fosfolipida, kolesterola lecitina te uklopljeni u gel podlogu izrađenu od karbopola, kitozana ili poloksamera 407. Iako su *in vitro* ispitivanja ukazala da nema prijenosa djelatne tvari kroz ploču nokta nakon 10 dana, ipak je količina djelatne tvari u ploči nokta bila najviša za liposome uklopljene u gel poloksamera. Iako je takva formulacija u hidrofilnoj podlozi, smatra se prikladnom za topikalnu primjenu na površinu nokta u liječenju onihomikoze. Nedostatak takvog farmaceutskog oblika je relativno loše zadržavanje na površini nokta. Povrh toga, hidratacija površine nokta može negativno utjecati na liječenje onihomikoze. S obzirom na takve nedostatke, nove lipidne podloge temelje se na formulaciji koja sadrži benzilni alkohol, ulje mente, terpentinsko ulje i mineralna ulja. Formulacija se primjenjuje dva puta dnevno na površinu nokta u periodu od 11 dana. Prijenos djelatne tvari preko barijere nokta ispitan je određivanjem vrijednosti radioaktivno obilježenog ciklopiroksa koji je prodirao do ventralnog prostora ploče nokta. Nova lipidna

formulacija bila je u mogućnosti dostaviti znatno veću dozu ciklopiroksa (500 do 1000 puta više od minimalne inhibicijske koncentracije u liječenju dermatofita) u ventralni prostor ploče nokta u odnosu na komercijalne lakove za nokte (Shivakumar i sur., 2014). Moguće je očekivati da će daljnja ispitivanja i razvoj takvih vezikularnih sustava pokazati pozitivan učinak prijenosa djelatne tvari preko barijere nokta.

### **3.5. NANOKAPSULE S UKLOPLJENOM DJELATNOM TVARI**

Nove formulacije koje se osnivaju na nanokapsulama osiguravaju produljeno oslobađanje uklopljenog tiokonazola u *in vitro* ispitivanju preko sintetskih membrana. Takve *in vitro* značajke tiokonazola uklopljenog u nanokapsule povezane su njegovim *ex vivo* značajkama isporuke djelatne tvari u nokat te potencijalno njegov antifungalni učinak. Nova film formulacija osigurava bolji *ex vivo* učinak dostave djelatne tvari u nokat u odnosu na komercijalne lijekove s tiokonazolom. Naime, nova formulacija s tiokonazolom osigurava dvostuko veću količinu tiokonazola u noktu nakon topikalne primjene. Ispitivanja prijenosa fluorescetnog obilježivača *Nile Red* uklopljenog u nanokapsule slična su opažanjima za tiokonazol uklopljen u nanokapsule. U ispitivanju je dokazana penetracija u nokat do dubine 90-160 nm nakon sedam dana izlaganja. Takvi rezultati osiguravaju kvalitetan pristup za daljnji razvoj i poboljšanja značajki dostave djelatne tvari u nokat (Flores i sur., 2018).

### **3.6. NANOSTRUKTURIRANI LIPIDNI NOSAČI S UKLOPLJENOM DJELATNOM TVARI**



Lipidni nanosustavi kao čvrste lipidne nanočestice (engl. Solid Lipid Nanoparticles; SLN) i nanostrukturirani lipidni nosači (engl. Nanostructured Lipid Carriers; NLC) prilično se koriste u suvremenim farmaceutskim oblicima lijekova ili kozmetičkim proizvodima za dermalnu primjenu. Njihov lipidni matriks ulazi u interakciju s lipidnom membranom rožnatog sloja kože i tako olakšava prijenos uklopljene djelatne tvari. Nakon dermalne primjene takvih sustava stvara se film površini kože koji znatno povećava hidrataciju i prijenos djelatne tvari. S obzirom da je učinkovita hidratacija barijere nokta jedna od najvažnijih fizikalnih čimbenika koji utječu na prolaz djelatne tvari, moguće je očekivati poboljšani prijenos djelatne tvari korištenjem lipidnih nanočestica u suvremenim farmaceutskim oblicima za liječenje oboljenja nokta. Kada se nokat hidratizira on se ponaša kao hidrogel s mrežom pora kroz koje difuzijom mogu prodirati djelatne tvari. Ploča nokta može vezati približno 0,3-0,5 g vode po g suhog nokta. Rezultat toga je mekša i više fleksibilna struktura nokta. Hidratacijom ploče nokta također se povećava veličina i broj pora (Rocha i sur., 2017).

Nanostrukturirani lipidni nosači s uklopljenim vorikonazolom ispitani su korištenjem *ex vivo* modela nokta svinje. Opažen je sinergistički učinak uree i prijenos djelatne tvari do dubine od 230 nm. Ispitivanja pokazuju da je zadržavanje vorikonazola na površini nokta u znatnoj mjeri ovisno o korištenoj formulaciji. Postignuti rezultati u predmetnom ispitivanju indiciraju da je NLC obećavajući lipidni sustav u daljnjem razvoju suvremenih farmaceutskih oblika lijekova u liječenju onihomikoze (Rocha i sur., 2017).

### **3.7. CIKLODEKSTRINI S UKLOPLJENOM DJELATNOM TVARI**

Topljivi derivati ciklodekstrina imaju visok kapacitet uklapanja hidrofobnih molekula djelatne tvari te za interakciju s proteinima i membranskim komponentama. Kao posljedica takve interakcije ciklodekstrini pokazuju značajno poboljšanje prijenosa uklopljene djelatne tvari nakon različitih puteva primjene (primjerice, oralna, nazalna, oftalmička ili dermalna). U ispitivanju Cutrín Gómeza i suradnika (2018) proučavan je učinak dva topljiva derivata ciklodekstrina na strukturu i prijenos djelatne tvari kroz ploču nokta na modelu ciklopiroks olamina. Rezultati pokazuju da topljivi derivati ciklodekstrina stupaju u interakciju s komponentama ploče nokta tako da modificiraju njihove mikroporne strukture i značajke bubrenja. Sposobnost ciklodekstrina za stupanje u interakciju s aromatičnim aminokiselinama i razvoj određenih proteinskih struktura može biti najvjerojatniji mehanizam koji je odgovoran za modificiranje mikrostrukture nokta. Dodatno takvi ciklodekstrini povećavaju topljivost ciklopiroks olamina u vodenim lakovima koji su izrađeni od poloksamera i N-acetilcisteina. Konačno, *ex vivo* ispitivanje difuzije i penetracije djelatne tvari na modelu kopita konja potvrđuje pojačani učinak penetracije i akumulacije djelatne tvari u strukturu kopita. Postignuti rezultati pokazuju znatan potencijal topljivih derivata ciklodekstrina u izradi vodenih lakova za nokat (Cutrín Gómeza i sur., 2018).

### **3.8. LJEKOVITI NALJEPCI ZA NOKAT**

Ljekoviti naljepci za nokat istraživani su s ciljem poboljšanja prijenosa djelatne tvari preko barijere nokta, iako je literatura veoma ograničena. Idealan naljepak za nokat trebao bi biti lagan za nanošenje, ostati pričvršćen za nokatnu ploču, dimenzijama prilagođen veličini ploče nokta, primjereno oslobađati djelatnu tvar iz naljepka, lagan za uklanjanje i estetski prihvatljiv. Dizajn naljepka je očito kritičan parametar s obzirom na njegovu učinkovitost. Prianjanje

naljepka je dosta osjetljivo na pritisak. Potrebno je osigurati da materijal laganim pritiskom prijanja uz ploču nokta i ne ostavlja ostatke prijanjanja nakon uklanjanja naljepka, a što je jedna od najkritičnijih točaka optimalnog dizajna naljepka. Adheziv osjetljiv na pritisak (engl. Pressure-sensitive Adhesive) mora prijanjati na ploču nokta, biti biokompatibilan s djelatnim i pomoćnim tvarima, mora ostati stabilan i funkcionalan nakon što je oblikovan u naljepak, mora osigurati adekvatni prijenos djelatne tvari i biti regulatorno prihvaćen. Inače, u izradi dermalnih naljepaka koriste se poliizobutileni, polisiloksani i poliakrilati (Rizi i sur., 2018).

## 4. RASPRAVA

Topikalna terapija u liječenju bolesti nokta, posebno onihomikoze i u manjem postotku psorijaze nokta, poželjna je s obzirom da se izbjegavaju nuspojave sistemske terapije, poboljšava se adherencija i smanjuju se troškovi liječenja. U današnje vrijeme sistemska terapija je glavna terapija liječenja oboljenja nokta zbog slabog prijenosa djelatne tvari preko barijere nokta nakon topikalne primjene. Za učinkovitu topikalnu terapiju oboljenja nokta potrebno je osigurati poboljšani prienos djelatne tvari u nokat. Topikalna formulacija lijeka treba biti jednostavna za primjenu, treba ostati u kontaktu s pločom nokta što je moguće dulje, a bez da bude oprana ili izbrisana a s ciljem smanjenja učestalosti primjene, poboljšanja adherencije i ishoda liječenja. Podloga suvremenih topikalnih farmaceutskih oblika za liječenje oboljenja nokta treba sadržavati djelatnu tvar u obliku koji će favorizirati prienos djelatne tvari iz podloge u nokat te istodobno povoljno utjecati na slabljenje barijere nokta u svrhu povećanja raspoloživosti djelatne tvari u noktu. Termodinamična aktivnost djelatne tvari u podlozi treba biti optimalna u smislu prijenosa i difuzije djelatne tvari u noktu.

Formulacije koje hidratiziraju ploču nokta poželjne su zbog uloge vode u difuziji pojedinih djelatnih tvari. Pravilan izbor formulacije neophodan je i vrlo važan za optimalnu dostavu djelatne tvari u nokat. Od svih formulacija lijeka lak za nokte je marketinški najviše eksponiran. Prednosti takvog topikalnog farmaceutskog oblika lijeka su dugo zadržavanje na noktu, estetska prihvatljivost i prihvaćanje od strane pacijenata. Lak za nokte također smanjuje gubitak vode, što može dovesti do poboljšane hidratacije ploče nokta, a što poboljšava difuziju djelatne tvari. Farmaceutski oblik laka za nokte općenito se sastoji od otapala, filmogenog polimera koji povećava adheziju filma na ploču nokta, plastifikatora koji pridonosi fleksibilnosti i zadržavanju filma na noktu. Primjenom takvog farmaceutskog oblika lijeka na ploču nokta

otapalo ispari ostavljajući vodonepropusan film s visokim udjelom djelatne tvari koji primjereno prijanja na ploču nokta.

Za pojačivače prijenosa djelatne tvari očekuje se da odigraju ključnu ulogu u dizajnu suvremenih farmaceutskih oblika lijekova za liječenje oboljenja nokta. Međutim, začuđujuće je da postojeći proizvodi (Loceryl i Pencal) ne sadržavaju kemijske pojačivače prijenosa. To je vjerojatno zato što je u vrijeme razvoja predmetnih proizvoda bilo jako malo odobrenih pojačivača prijenosa, a njihov broj je i danas malen. U razvoju takvih tvari potrebno je detaljno ispitati njihov sigurnosni profil, a s ciljem mogućnosti njihove sigurne primjene u suvremenim farmaceutskim oblicima. Kemijski pojačivači prijenosa imaju puno prednosti naspram fizičkih pojačivača prijenosa. Mogu biti uklopljeni u formulaciju lijeka i tako nije potrebno provoditi postupke slabljenja barijere nokta prije primjene lijeka, a što općenito pojednostavljuje upotrebu lijeka.

## 5. ZAKLJUČAK

- Ploča nokta ima značajke koncentriranog hidrogela koji ograničava prijenos i difuziju molekula djelatne tvari preko barijere nokta. Takva se difuzija može usporediti s difuzijom neelektrolita u polimernim gelovima.
- Pregledom literature u području tehnologija i mehanizama prijenosa djelatne tvari preko barijere nokta nakon topikalne primjene opažena su četiri pristupa:
  - ispitivanje i razumijevanje fizičko-kemijskih značajki djelatne tvari koje utječu na njezin prijenos preko barijere nokta;
  - ispitivanje i razumijevanje učinka kemijskih pojačivača prijenosa koji uzrokuju promjene barijere nokta temeljem kojih se poboljšava prijenos djelatne tvari u ploču nokta;
  - učestalo terapijsko korištenje topikalnih lijekova u farmaceutskom obliku laka za nokte koji nakon primjene osiguravaju depo djelatne tvari te njezino produljeno/kontinuirano oslobađanje i prijenos u ploču nokta;
  - ispitivanje i razumijevanje nanonosača s uklopljenom djelatnom tvari koji su ciljano dizajnirani u svrhu poboljšavanja prijenosa djelatne tvari u ploču nokta.
- Područje topikalne primjene lijeka na ploču nokta s ciljem liječenja oboljenja nokta je relativno novo područje istraživanja i razvoja različitih farmaceutsko-tehnoloških i biofarmaceutskih stručnjaka. Daljnje aktivnosti istraživanja i razvoja predmetnog područja temeljit će se na prethodno opisanim pristupima u smislu složenog međuodnosa fizičko-kemijskih značajki djelatne tvari, nosača/podloge i ploče nokta uz obvezno uvažavanje vrstu i stadiji oboljenja nokta.

## 6. LITERATURA

Brown, M.B., Khengar, R.H., Turner, R.B., Forbes, B., Traynor, M.J., Evans, C.R.G., Jones, S.A., 2009. Overcoming the nail barrier: A systematic investigation of ungual chemical penetration enhancement. *Int J Pharm* 370, 61-67.

Chouhan, P., Saini, T.R., 2016. D-optimal Design and Development of Microemulsion Based Transungual Drug Delivery Formulation of Ciclopirox Olamine for Treatment of Onychomycosis. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences* 78, 498-511.

Elsayed, M.M.A., 2015. Development of topical therapeutics for management of onychomycosis and other nail disorders: A pharmaceutical perspective. *J Control Release* 199, 132-144.

Flores, F.C., Chiu, W.S., Beck, R.C.R., da Silva, C.B., Delgado-Charro, M.B., 2018. Enhancement of tioconazole ungual delivery: Combining nanocapsule formulation and nail poration approaches. *Int J Pharm* 535, 237-244.

Gomez, E.C., Anguiano Igea, S., Gomez Amoza, J.L., Otero Espinar, F.J., 2018. Evaluation of the promoting effect of soluble cyclodextrins in drug nail penetration. *Eur J Pharm Sci* 117, 270-278.

Gupta, A.K., Paquet, M., 2013. Improved efficacy in onychomycosis therapy. *Clin Dermatol* 31, 555-563.

Joshi, M., Sharma, V., Pathak, K., 2015. Nail psoriasis: An updated review of clinical reports on therapy and formulation aspects for topical delivery. *J Drug Deliv Sci Tec* 30, 63-73.

McAuley, W.J., Jones, S.A., Traynor, M.J., Guesne, S., Murdan, S., Brown, M.B., 2016. An investigation of how fungal infection influences drug penetration through onychomycosis patient's nail plates. *Eur J Pharm Biopharm* 102, 178-184.

Mohorcic, M., Torkar, A., Friedrich, J., Kristl, J., Murdan, S., 2007. An investigation into keratinolytic enzymes to enhance ungual drug delivery. *Int J Pharm* 332, 196-201.

Murdan, S., 2002. Drug delivery to the nail following topical application. *Int J Pharm* 236, 1-26.

Murdan, S., 2008. Enhancing the nail permeability of topically applied drugs. *Expert Opin Drug Del* 5, 1267-1282.

Murdan, S., 2016. Nail disorders in older people, and aspects of their pharmaceutical treatment. *Int J Pharm* 512, 405-411.

Naumann, S., Meyer, J.P., Kiesow, A., Mrestani, Y., Wohlrab, J., Neubert, R.H.H., 2014. Controlled nail delivery of a novel lipophilic antifungal agent using various modern drug carrier systems as well as in vitro and ex vivo model systems. *J Control Release* 180, 60-70.

Rizi, K., Mohammed, I.K., Xu, K., Kinloch, A.J., Charalambides, M.N., Murdan, S., 2018. A systematic approach to the formulation of anti-onychomycotic nail patches. *Eur J Pharm Biopharm*.

Rocha, K.A.D., Krawczyk-Santos, A.P., Andrade, L.M., Souza, L.C., Marreto, R.N., Gratieri, T., Taveira, S.F., 2017. Voriconazole-loaded nanostructured lipid carriers (NLC) for drug delivery in deeper regions of the nail plate. *Int J Pharm* 531, 292-298.



Shanbhag, P.P., Jani, U., 2017. Drug delivery through nails: Present and future. *New Horiz Transl Med* 3, 252-263.

Shivakumar, H.N., Repka, M.A., Murthy, S.N., 2014. Transungual drug delivery: an update. *J Drug Deliv Sci Tec* 24, 301-310.

Smith, K.A., Hao, J.S., Li, S.K., 2011. Effects of Organic Solvents on the Barrier Properties of Human Nail. *J Pharm Sci-US* 100, 4244-4257.

Tanriverdi, S.T., Ozer, O., 2013. Novel topical formulations of Terbinafine-HCl for treatment of onychomycosis. *Eur J Pharm Sci* 48, 628-636.

Vejnovic, I., Simmler, L., Betz, G., 2010. Investigation of different formulations for drug delivery through the nail plate. *Int J Pharm* 386, 185-194.